Die Identitätsprüfung von Chloralhydrat nach der Europäischen Pharmakopöe

Dissertation

zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Najiba El-Amri
aus Rabat/Marokko

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0072

Die Identitätsprüfung von Chloralhydrat nach der Europäischen Pharmakopöe

Dissertation

zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Najiba El-Amri
aus Rabat/Marokko

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1979

Dekan: Professor Dr. M. Hanack

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff
2. Berichterstatter: Professor Dr. K.-A. Kovar

Die vorliegende Arbeit wurde im Oktober 1976 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im April 1979 abgeschlossen.

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. Auterhoff,
danke ich für die Anregungen und die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. Einleitung 1

II. Die Nachweisreaktion von Chloralhydrat mit Natriumsulfid 3

III. Aufarbeitung der Reaktionsprodukte 6

1. Isolierung des roten Produktes 6

2. Physikalisches und chemisches Verhalten des roten Produktes 8

3. Untersuchung des roten Produktes mit spektrometrischen und spektroskopischen Methoden 11

IV. Synthesenversuche zur Darstellung von 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion 19

V. Untersuchung einer Modellsubstanz 28

VI. Polarographische Untersuchung der Substanz II 34

VII. Isolierung der Substanz III 39

VIII. Diskussion des Reaktionsmechanismus 48

IX. Zusammenfassung 52

X. Beschreibung der Versuche 54

I. Einleitung

Im Jahre 1882 berichtete W. Fresenius[1] über den Nachweis des Chloralhydrats nach F. Ogston[2]. Dieser hatte folgende Reaktion angegeben: "Setzt man einer nicht zu konzentrierten Chloralhydratlösung gelbes Schwefelammonium zu, so nimmt die Flüssigkeit nach einiger Zeit eine orangegelbe Färbung an; es entwickelt sich ein unangenehm riechendes Gas und es scheidet sich ein orangegelber Niederschlag aus. Erhitzt man die Flüssigkeit bald nach der Vermischung, so erfolgt Ausscheidung des in diesem Falle mehr rotgefärbten Niederschlags sofort". Die Reaktion kann auch in einer Calciumsulfidlösung durchgeführt werden.

Über die Empfindlichkeit der Reaktion geben nach Fresenius folgende Versuche Aufschluß: 0,01 g Chloralhydrat geben nach Zusatz von Schwefelammonium nach 6 Stunden eine Braunfärbung, Geruch und Niederschlag, 0,001 g nach 12 Stunden nur eine orangegelbe Farbe; die Bildung eines Niederschlags oder ein Geruch sind nicht wahrzunehmen. 0,0001 g bewirken nach längerer Zeit nur eine strohgelbe Färbung.

Das Europäische Arzneibuch hat diese Reaktion zum Nachweis des Chloralhydrats eingeführt. Dabei werden zu der 10 proz. Prüflösung einige Milliliter 12 proz. Natriumsulfidlösung zugesetzt, wobei eine Gelbfärbung entstehen soll, die schnell nach rot umschlägt. Beim Stehenlassen bildet sich ein roter Niederschlag.

Versuche zur Aufklärung dieser Nachweisreaktion wurden in jüngster Zeit von U. Pindur[3] unternommen. Er isolierte aus dem Reaktionsansatz mit Na_2S oder K_2S und Chloralhydrat mit Hilfe der Säulenchromatographie an Polyamid und anschließender

---

1) W. Fresenius, Z. Ann. Chem. 21, 124 (1882)

2) F. Ogston, Pharm. Z. Russl. 19, 77 (1879); Ref. unter 1)

3) U. Pindur, Universität Marburg (persönliche Mitteilung 1977)

präparativer DC an Kieselgel (Fließmittel: n-Butanol/Methanol/NaOH) eine dunkelrote bis schwarze Substanz. Elementaranalytisch wurden Kohlenstoff und Schwefel nachgewiesen. Das Elektronenspektrum der als Na- oder K-Salz vorliegenden Verbindung zeigt in Methanol Maxima bei 513, 419 und 295 nm, die sich in Eisessig hypsochrom verschieben. Im ^{13}C-Spektrum der in Lösung instabilen Substanz tritt ein Signal oberhalb 200 ppm auf, was auf eine C=S-Gruppierung hinweist. Versuche, das Reaktionsprodukt zu methylieren, führten zur Zersetzung der Substanz. Die Vermutung, einen "Thioxokohlenstoff" erhalten zu haben, sollte erst durch eine Röntgenstrukturanalyse geklärt werden. Die Kristallzüchtung erwies sich jedoch wegen der geringen Ausbeute und der Instabilität der Verbindung als problematisch.

II. Die Nachweisreaktion von Chloralhydrat mit Natriumsulfid

Chloralhydrat gibt mit wäßriger Natriumsulfidlösung eine intensive Gelbfärbung, die sehr schnell nach purpurrot umschlägt. Die Färbung ist auch noch nach starker Verdünnung erkennbar. Aus der Lösung scheidet sich ein orangegelber Niederschlag ab.

Eine farbige Substanz läßt sich aus der alkalisch reagierenden Lösung (pH ca. 9) mit organischen Lösungsmitteln nicht ausschütteln. Beim Ansäuern der Lösung schlägt die Farbe von rot nach gelb um und es geht beim Ausschütteln mit Petroläther eine gelbe Substanz in die organische Phase über.
Der Reaktionsansatz wurde dünnschichtchromatographisch untersucht.

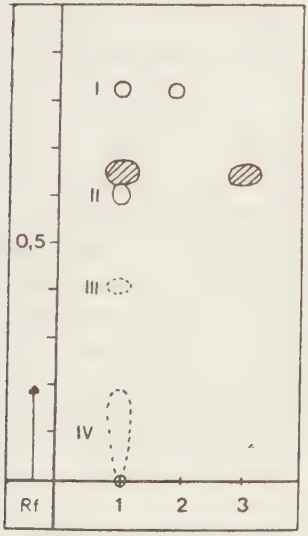


Abb. 1: DC des Reaktionsgemisches von Chloralhydrat und Natriumsulfid

1 = Reaktionsgemisch
2 = Schwefel
3 = Chloralhydrat

Fließmittel: Benzol + Methanol = 1+1

Detektion: UV

⊘ → Jod

Das DC des Reaktionsgemisches zeigt, daß bei der Umsetzung mehrere Verbindungen entstehen, wobei die Substanz mit Rf 0,80 dieselbe Laufstrecke aufweist wie elementarer Schwefel.

Substanz	Rf	Färbung der Flecke
II	0,60	rot
III	0,40	gelb
IV	0,15	braun

Tab. 1: Färbung der in Abb. 1 dünnschichtchromatographisch erhaltenen Flecke

Das Konzentrationsverhältnis der Ausgangssubstanzen für die Reaktion läßt vermuten, daß die Lösung noch Chloralhydrat enthält. Dies zeigt auch die Detektion mit Jod.

Zur Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit der Reaktion wurden die Ausgangssubstanzen in der gleichen molaren Menge eingesetzt. Aus der rotgefärbten Lösung setzte sich nach einiger Zeit ein brauner Niederschlag ab. Bei Vorlage der doppelten molaren Menge an Chloralhydrat entstand ebenfalls Rotfärbung; der Überschuß an Chloralhydrat kristallisierte beim späteren Isolieren des Reaktionsproduktes aus der Petrolätherphase aus. Nicht zu beobachten war die Rotfärbung beim Versetzen der Chloralhydratlösung mit der doppelten Menge Natriumsulfid; das Reaktionsgemisch färbte sich dann nur dunkelbraun.

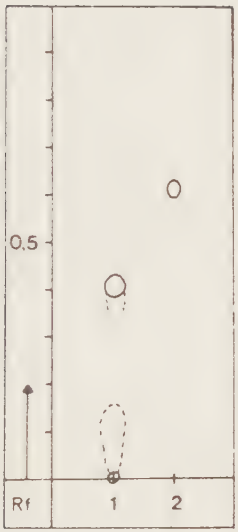
Läßt man Schwefelwasserstoff auf eine konzentrierte wäßrige Chloralhydratlösung bei Raumtemperatur einwirken, so erstarrt nach 4 bis 5-stündigem Durchleiten die Flüssigkeit zu einem weißen Kristallbrei. Der Zusatz von verdünntem Ammoniak bzw. konzentrierter Natronlauge bewirkte ein Rotbraunwerden der Flüssigkeit, aus der sich nach längerem Stehen ein amorpher Niederschlag absetzte. Nach Ansäuern und Ausschütteln mit Äther blieb nach Abdampfen des Lösungsmittels ein brauner Rückstand zurück. Dieser war dünnschichtchromatographisch nicht identisch mit dem aus der Nachweisreaktion des Chloralhydrats isolierten roten Farbstoff.

III. Aufarbeitung der Reaktionsprodukte

1. Isolierung des roten Produktes

Das Reaktionsgemisch aus äquimolaren Mengen Chloralhydrat und Natriumsulfid in alkalischer Lösung (pH 9) wurde mit Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Separieren der organischen Phase fielen unter Kühlung gelbe Kristalle aus, die als Schwefel (I) identifiziert wurden. Die wäßrige Phase wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei eine gelbe Färbung entstand. Nach Versuchen mit verschiedenen Lösungsmitteln erwies sich Petroläther als geeignete Extraktionsflüssigkeit. Die wäßrige Phase wurde mit Petroläther heiß extrahiert, wobei sich die organische Phase orangerot färbte. Aus der Petroläther-Lösung kristallisierte nach mehreren Tagen in der Kälte eine rotbraune Substanz (II) aus. Die Ausbeute betrug nur ca. 0,02 %.

In der blaßgelb gefärbten wäßrigen Phase blieb ein brauner Niederschlag zurück, bei dem es sich um ein Zersetzungsprodukt des Farbstoffs handeln könnte. Ein Hinweis darauf ergab sich durch Behandlung der Petroläther-Lösung mit Wasser, wobei sich die wäßrige Phase rot färbte und die organische verblaßte. Aus der wäßrigen Lösung fiel nach einiger Zeit der beschriebene braunrote Niederschlag aus. Der Farbstoff ist in wäßrigem Milieu nicht stabil.



1 = wäßrige Phase
2 = Petroläther-Phase

Fließmittel: Benzol + Methanol
1 + 1

Detektion: UV

Abb. 2: DC zur Isolierung des roten Farbstoffes

2. Physikalisches und chemisches Verhalten des roten Produktes

Substanz II, die bei 119° schmilzt, weist in organischen Lösungsmitteln unterschiedliche Löslichkeiten auf. In wäßrigem Milieu ist die Sättigungskonzentration sehr gering. Auffallend sind die gute Löslichkeit und die Stabilität in konzentrierten Säuren. So konnte die Substanz nach Behandlung mit konzentrierter Salpetersäure bzw. konzentrierter Schwefelsäure durch Ausschütteln mit Petroläther wieder unverändert zurückgewonnen werden. Auf dem DC waren keine Zersetzungsprodukte zu erkennen. Von Alkali wird die Substanz II verhältnismäßig langsam angegriffen.

Versetzt man die rotgefärbte Lösung der Substanz in Wasser oder Alkohol mit starken Säuren, so erfolgt augenblicklich ein Farbumschlag nach zitronengelb. Diese Farbänderung ist reversibel wie bei einem Säure-Base-Indikator.

Lösungsmittel	Löslichkeit	Färbung der Lösung
Äther, Chloroform, Aceton, n-Hexan, Benzol	+ + +	orangegelb
Petroläther	+	orangegelb
Wasser	+ *)	rot
Verd. Säuren	+ + +	gelb
Konz. Säuren	+ + +	gelb

Tab. 2: Lösungseigenschaften der Substanz II

*) nach Erwärmen

+ + + = gut löslich

\+ = wenig löslich

Mit Silbernitrat und Quecksilber(II)-chlorid in Methanol gibt die Substanz eine violette bzw. gelbe Fällung. Die gefärbten Produkte lassen sich durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff wieder in den roten Farbstoff und Silber- bzw. Quecksilbersulfid zerlegen. Dieser Vorgang könnte auf der Bildung von Metallsalzen beruhen.

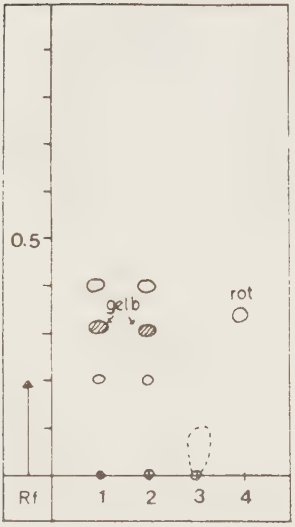
Wasserstoffperoxid oxidiert die Substanz II in alkalischem Milieu zum Sulfat, das mit Bariumchlorid als Bariumsulfat nachgewiesen wurde. Kaliumpermanganat wurde im Alkalischen zu Braunstein und im Sauren bis zur Entfärbung reduziert.

Bei der Behandlung von Substanz II mit Natronlauge verschiedener Konzentrationen wurden folgende Beobachtungen gemacht: in 0,1 N-Natronlauge löste sich die Substanz mit rotvioletter Farbe auf. Nach einiger Zeit schlug die Farbe nach gelb um. In 1,5 N-Natronlauge erfolgte der Farbumschlag von rot nach gelb sofort. In 10 N-Natronlauge konnte die Substanz erst nach zwei Stunden vollständig in Lösung gebracht werden; die Flüssigkeit war braun gefärbt.

Eingesetzte Menge an rotem Farbstoff	NaOH (4 ml)	Lösung	Färbung
2 mg	0,5 N	sofort	sofort rotviolett, später gelb
2 mg	1,5 N	sofort	sofort rot nach gelb
2 mg	10 N	nach 2 Std.	braun

Tab. 3: Verhalten von Substanz II gegen Alkali

Aus den drei Lösungen verschiedener Alkalität wurden nach Ansäuern und Ausschütteln mit Äther Dünnschichtchromatogramme angefertigt. Als Fließmittel wurde n-Hexan-Äther-Ameisensäure verwendet. Als Vergleich wurde die Substanz II aufgetragen. Bei allen Probelösungen waren im DC mehrere Flecke, darunter ein gelber, zu erkennen. Substanz II war nicht mehr nachweisbar.



1 = Substanz II + 0,5 N-NaOH
2 = Substanz II + 1,5 N-NaOH
3 = Substanz II + 10 N-NaOH
4 = Substanz II

Fließmittel:

n-Hexan + Äther + Ameisensäure (konz
80 + 20 + 2

Detektion: UV

Abb. 3: Schematisches DC der Reaktionsprodukte aus Substanz II und Natronlauge

3. Untersuchung des roten Produktes mit spektrometrischen und spektroskopischen Methoden

Die Auswertung der elementaranalytischen Untersuchung von Substanz II ergab die Summenformel

$$C_4H_2O_2S_3.$$

Das Massenspektrum der Substanz bestätigte die dieser Formel entsprechende Molmasse von 178.

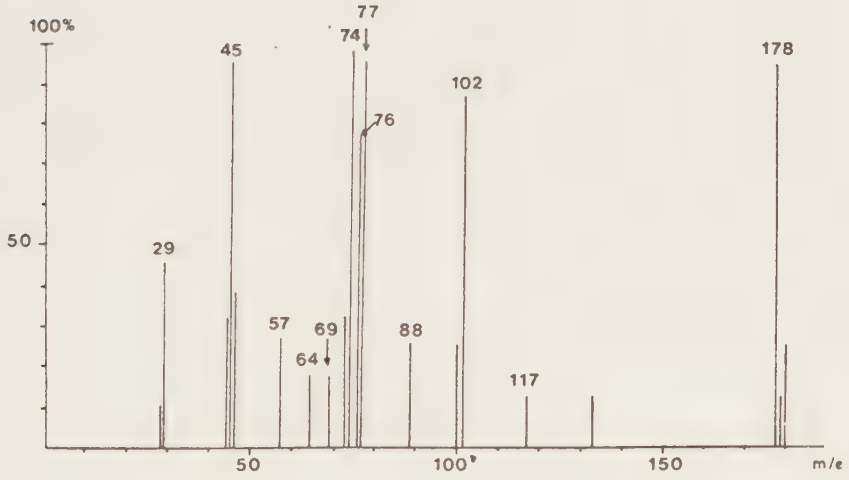
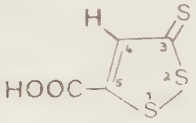


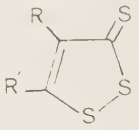
Abb. 4: Massenspektrum der Substanz II

Elementaranalyse, Molekülmasse, die chemischen und physikalischen Eigenschaften (Carboxylgruppencharakter, Dusulfidgruppierung) sowie die spektroskopischen Daten machen für Substanz II folgende Struktur wahrscheinlich:



5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion

5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion gehört zu der Substanzgruppe der Trithione, die von B. Böttcher[4] bei der Umsetzung von Olefinen mit Schwefel gefunden wurde. Die Konstitution des Grundgerüstes und die Bezeichnung "Trithione" wurden von A. Lüttringhaus[4] vorgeschlagen:

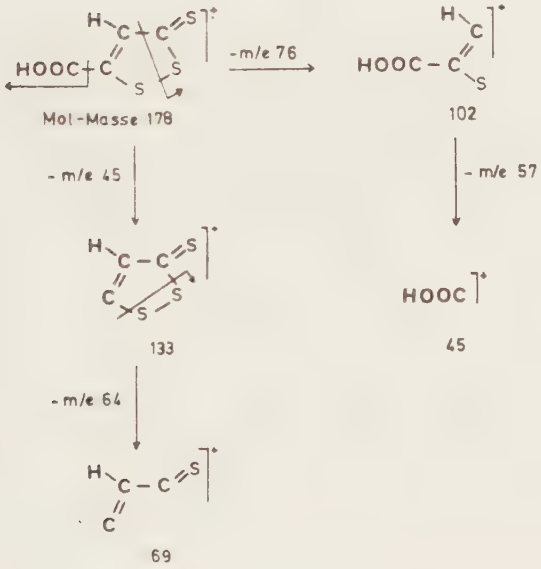


Trithion

---

4) B. Böttcher u. A. Lüttringhaus, Justus Liebigs Ann. Chem. 89, 557 (1947)

Das Massenspektrum der Substanz II kann entsprechend dem 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion interpretiert werden:



Im Elektronenspektrum der Substanz II erscheinen Maxima bei 242, 275, 335, 448 nm. Lage und Anzahl der Banden geben einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Trithion-Verbindung. Nach R. Meyer[5] eignet sich vor allem die Bande bei 448 nm als Nachweis für Trithione. Sie wird charakteristisch vom Lösungsmittel beeinflußt. Eine Rotverschiebung tritt auf, wenn in 5-Stellung eine Substitution mit Carbonyl- oder Arylgruppen erfolgt.
Der Einfluß des Lösungsmittels auf das UV-Absorptionsverhalten der Substanz II wurde untersucht. Dazu wurden Elektronenspektren in Cyclohexan bzw. in Äthanol 96 % aufgenommen. Die Messung ergab übereinstimmend mit den Literaturwerten eine Rotverschiebung der Banden beim Wechsel vom unpolaren zum polaren Lösungsmittel.

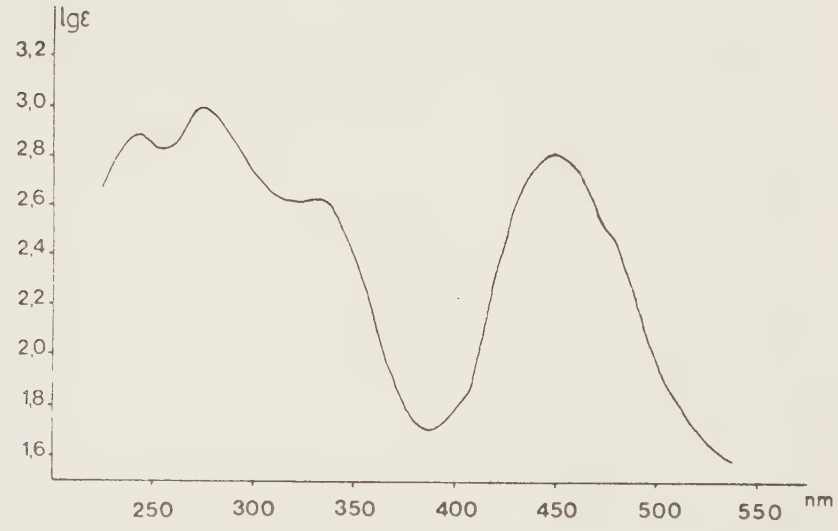


Abb. 5: Elektronenspektrum der Substanz II in Cyclohexan (10^{-3}-molar)

5) R. Meyer, J. Chromatogr. 15, 160 (1964)

Das Elektronenspektrum der Substanz II in 2N-HCl zeigt dagegen eine hypsochrome Verschiebung aller Banden.

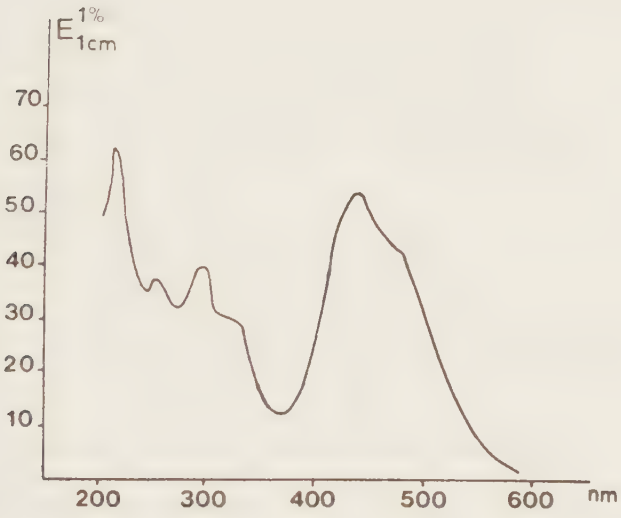


Abb. 6: Elektronenspektrum der Substanz II in 2 N-Salzsäure

Das IR-Spektrum der Substanz II im Bereich zwischen 400 und 4000 cm^{-1} weist bei 1680 cm^{-1} eine ausgeprägte Bande auf, die einer COOH-Schwingung zugeordnet werden kann. Das Signal bei 1650 cm^{-1} deutet auf eine mit der Carboxylgruppe in Konjugation stehende -C=C- Bindung hin. Die Vermutung, daß es sich bei der vorliegenden Substanz um ein Trithion handelt, wird durch die Banden bei 990, 1160, 1340 und 1380 cm^{-1} erhärtet. Nach J. Fabian und R. Mayer[6)]

6) J. Fabian, R. Mayer, Chem. Ind. 19, 1962 (1966)

sind die in den Bereichen 876-1093, 1137-1187 und 1276-1383 cm^{-1} auftretenden Banden in Trithion-Spektren für die Grundstruktur dieser Verbindungen charakteristisch. Das Signal bei 1160 cm^{-1} wird spezifisch durch eine S=C-Gruppierung verursacht.

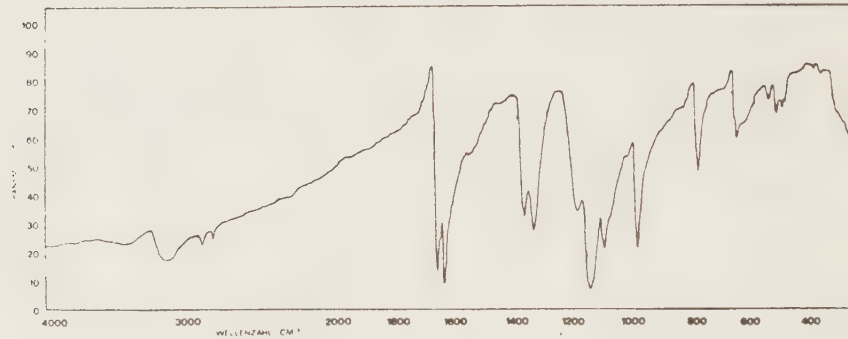


Abb. 7: IR-Spektrum der Substanz II

Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signale, die dem Proton am C_4-Atom bei 10,23 ppm und dem der Carboxylgruppe bei 18,2 ppm entsprechen. Das Auftreten der Signale bei tiefem Feld beruht auf der entschirmenden Wirkung der Schwefel-Atome.

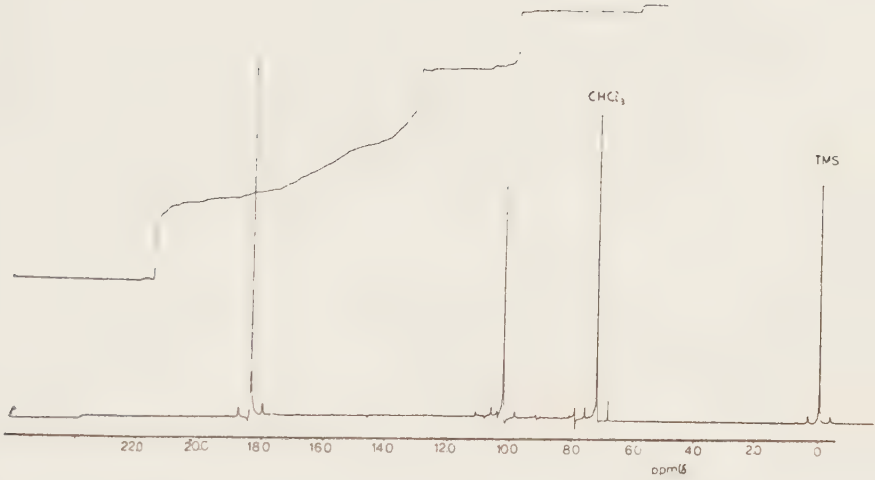


Abb. 8: NMR-Spektrum der Substanz II ($CDCl_3$)

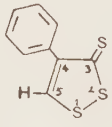
Als Vergleich wurden die von Ph.S.Landis[7] aufgenommenen NMR-Spektren des 4-Phenyl-1,2-dithiol-3-thions und der entsprechenden 5-Phenyl-Verbindung herangezogen. Das Kernresonanzspektrum des 5-Phenyl-1,2-dithiol-3-thions weist für das Proton am C_4-Atom bei 8,27 ppm ein Signal auf. Im Spektrum der in 4-Stellung substituierten Verbindung ergibt sich eine Verschiebung des Protons am C_5-Atom nach hohem Feld.

Aus diesen Daten läßt sich für Substanz II, bei der das Resonanzsignal des analogen Protons bei noch höherem ppm-Wert auftritt, folgern, daß es sich bei der Substanz II um eine in 5-Stellung substituierte Verbindung handelt.

---

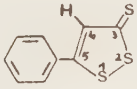
7) Ph.S. Landis, Chem. Rev. 65, 43 (1965)

4-Phenyl-1,2-dithiol-3-thion



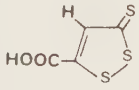
7,2

5-Phenyl-1,2-dithiol-3-thion



8,27

Substanz II
5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion

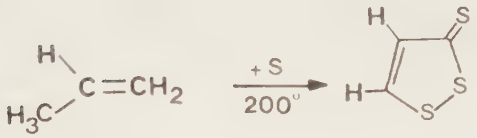


10,3

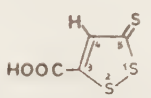
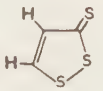
5,0 6,0 7,0 8,0 9,0 10,0 11,0 12,0

IV. Syntheseversuche zur Darstellung von 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion

Wege zur Darstellung von 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion wurden von R. Mayer, J. Faust[8] und von E. Klingsberg[9] beschrieben. Der Grundkörper für diese Verbindung, das 1,2-Dithiol-3-thion (A) wurde erstmalig von Lüttringhaus et al.[10] aus Propylen und Schwefel über das Disulfid synthetisiert.

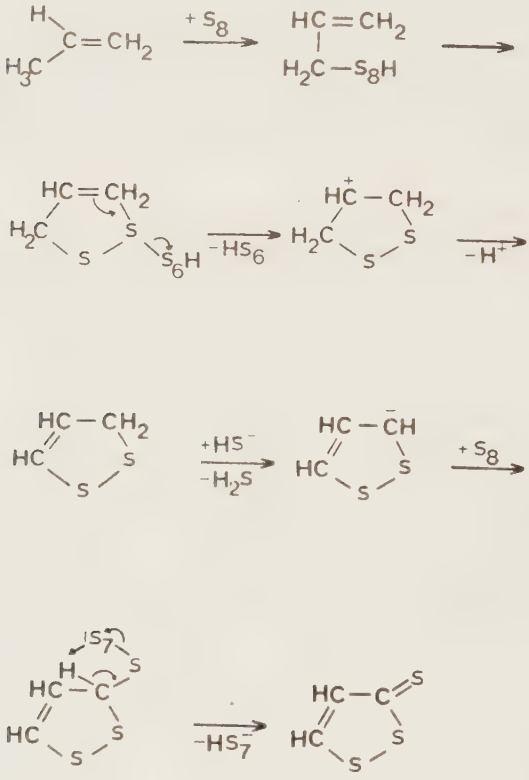


A

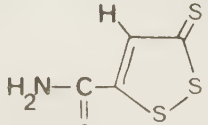
Subst.	Trivialnamen	Beilsteinbe-zeichnung	Strukturformel	Bemerkung
II	5-Carboxy-trithion oder 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion	5-Thion-3-carboxy-1,2-dithiol		Numerierung der C-Atome nach Beilstein
A	Trithion oder Propylen-trithion	5-Thion-1,2-dithiol		

8) R. Mayer, J. Faust, Z. Chem. 7, 276 (1967)
9) E. Klingsberg, Chem. Ind. 1960, 1568
10) A. Lüttringhaus, H.B.König, B. Böttcher, Justus Liebigs.Ann. Chem. 560, 211 (1948)

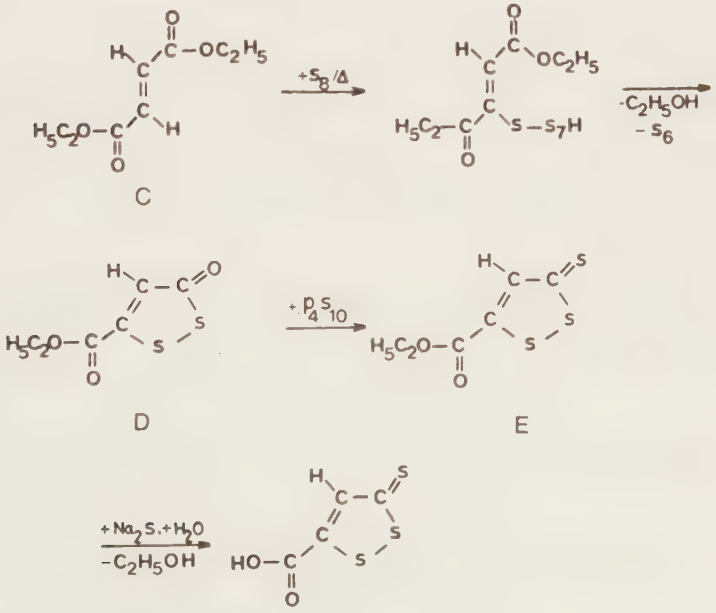
Der Mechanismus der Reaktion nach Lüttringhaus wurde von Ph.S.Landis aufgeklärt.



Mayer und Faust verwendeten zur Darstellung von 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion das 5-Thion-3-carbonsäureamid-1,2-dithiol (B). Dieses wurde mit Bromwasserstoffsäure zum Sieden erhitzt und danach über KOH im Vakuum stehen gelassen. Der Rückstand wurde mit einer wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und ausgefällt.



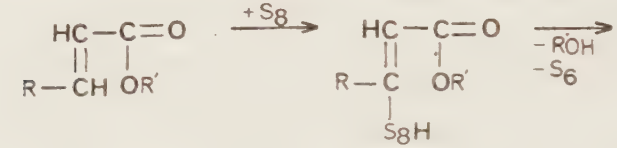
Klingsberg ließ Diäthylfumarat (C) und Schwefel unter Rückfluß kochen. Das entstandene 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-on (D) wurde destilliert und mit Phosphorpentasulfid in Piperidin gekocht. Danach wurde das 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thion (E) mit acetonischer Sublimatlösung ausgefällt. Das mit Aceton gewaschene Produkt wurde in verd. Salzsäure suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Der abfiltrierte und getrocknete Niederschlag wurde mit Äther ausgezogen. Nach Abdampfen des Äthers blieb das rote 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thion (Schmelzpunkt 65-66°) zurück. Dies wurde mit einer wäßrigen Natriumsulfidlösung verseift und aus Benzol-Hexan umkristallisiert. Das entstandene 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion (II) hat einen Schmelzpunkt von 130-136°.

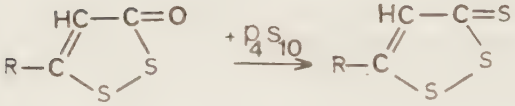


C D E

II

Eine weitere Synthese der 1,2-Dithiol-3-thione erwähnt F. Bauer[11] in seinem Bericht über Trithione. Sie führt über ein "Disulfid". Der Reaktionsablauf ist folgender:





In eigenen Versuchen wurde nach den Vorschriften von Klingsberg angestrebt, als Vorstufe des 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thions das 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thion darzustellen. Dazu wurde Diäthylfumarat und Schwefel in mehreren Ansätzen bei verschiedenen Temperaturen und Reaktionszeiten unter Rückfluß gekocht und aufgearbeitet. Das erwartete Endprodukt konnte in reiner Form nicht isoliert werden.

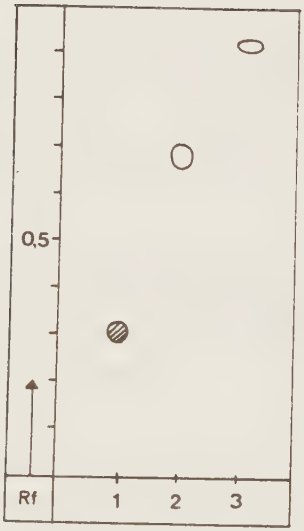
In weiteren Versuchen wurde die Umsetzung von Diäthylfumarat mit Schwefel und Phosphorpentasulfid in einem Reaktionsgang vorgenommen. Der Ansatz wurde auf 170° erhitzt, wobei ein öliges braunrotes Produkt entstand. Zur Aufarbeitung des Substanzgemisches wurde eine säulenchromatographische Trennung über neutralem Aluminiumoxid durchgeführt. Als Eluierungsmittel diente Benzol-Methanol (85+15). Beim Entwicklen des Chromatogramms verblieb am Start eine schokoladenbraune Zone; darunter bildete sich eine breite orangerote, die sich während des Elutionsprozesses über die gesamte Säule verteilte, während an der Front eine braunviolette Zone vorauslief. Das Eluat der mittleren Zone war weinrot gefärbt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels

11) F. Bauer, Chem. Ztg. 75, 623 (1951)

wurde der Rückstand in n-Hexan gelöst und eine Kristallisation versucht.

Aus der zweiten und dritten Zone wurden Dünnschichtchromatogramme mit verschiedenen Fließmitteln angefertigt. Die dritte Zone zeigte neben einem roten auch einen darunterliegenden violetten Fleck. Die zweite Zone einer weiteren Säulentrennung erwies sich auf dem Dünnschichtchromatogramm als rein. Keine der roten Zonen entsprach der erwarteten Substanz II.

Aus n-Hexan kristallisierte nach mehreren Tagen eine dunkelbraunrote Substanz (X) aus. Der Schmelzpunkt 63-65° entsprach zwar dem 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thion (E), die weitere Untersuchung ergab aber, daß eine andere Struktur vorliegen mußte.



Fließmittel:

n-Hexan+Äther+konz.Ameisensäure
80 + 20 + 2

1 = Substanz X
2 = Diäthylfumarat
3 = Schwefel

Abb. 9: DC des Versuches zur Darstellung von 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thion

Die Elementaranalyse ergab für Substanz X eine andere Summenformel, nämlich $C_8H_{12}O_4S$ statt $C_6H_6O_2S_3$.

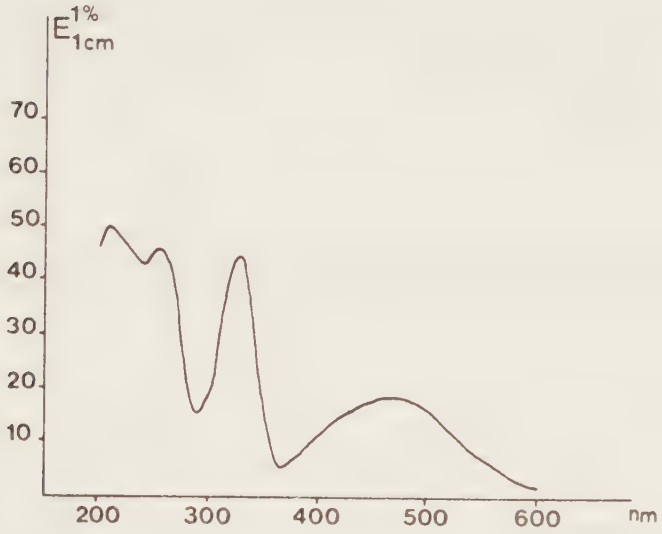
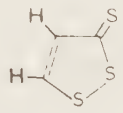
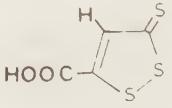
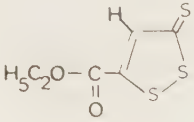


Abb. 10: Elektronenspektrum der Substanz X

Das Elektronenspektrum der Substanz X weist vier Maxima im sichtbaren und UV-Bereich auf. Diese liegen etwa in denselben Absorptionsbereichen wie die Maxima des 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thions, doch sind Kurvenverlauf und Extinktion stark unterschiedlich (vgl. Tab. 4).

Verbindung	λ_{max} (nm) (in Cyclohexan)	Bemerkung
1,2-Dithiol-3-thion 	229, 251, 336, 414	Lit.-Werte[4]
5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion 	245, 272, 339, 445	Lit.-Werte[4]
5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thion 	244, 272, 337, 455	Lit.-Werte[4]
Substanz X	225, 255, 330, 465	gemessen
Substanz II	242, 275, 335, 448	gemessen

Tab. 4: Spektrale Daten von Trithionen und den Substanzen II und X

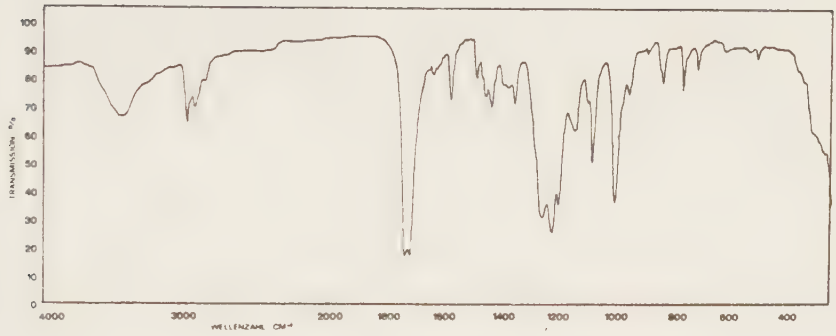
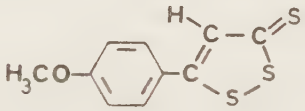


Abb. 11: IR-Spektrum von Substanz X

Die Substanz X zeigt bei 1745 cm^{-1} eine ausgeprägte Carbonylbande. Weitere charakteristische Banden, wie sie im Spektrum von Substanz II (vgl. S. 16) zu finden sind, treten nicht auf.

V. Untersuchung einer Modellsubstanz

Um die Übereinstimmung der spektroskopischen Daten für Trithione aus der Literatur mit den Meßwerten von Substanz II weiter zu bestätigen, wurde die Modellsubstanz Anetholtrithion [5-(p-Methoxy)-phenyl-1,2-dithiol-3-thion] untersucht.



Anetholtrithion

Anetholtrithion wurde nach Lüttringhaus aus p-Methoxyzimtsäureäthylester und Schwefel bei 250° über das Disulfid hergestellt. Das bei der Umsetzung entstandene Produkt wurde in Xylol mit P_2S_5 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach zwei Tagen fielen orangerote Kristalle aus, die nach Umkristallisieren aus Butylacetat einen Schmelzpunkt von 111° aufwiesen. Die Substanz ist identisch mit dem Produkt, das man aus dem Handelspräparat Felviten ® isolieren kann.

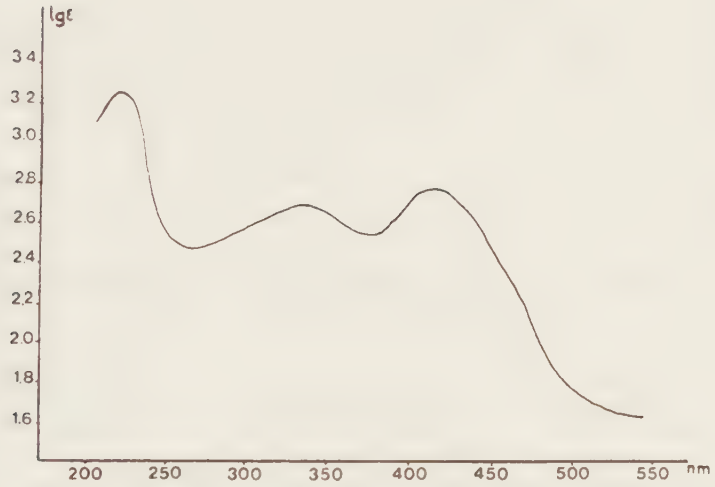


Abb. 12: Elektronenspektrum von Anetholtrithion in Cyclohexan (10^{-3} M)

Das Elektronenspektrum von Anetholtrithion in Cyclohexan zeigt drei Maxima im UV- und Vis-Bereich bei 420, 335 und 222 nm. Die Maxima bei 420 und 220 nm sind gegenüber dem Schulter-Maximum bei 335 nm sehr ausgeprägt, eine Eigenschaft, die alle Trithione in den genannten Bereichen zeigen. Die Literaturangaben stimmen annähernd mit den gemessenen Werten überein (vgl. Tab. 5).

	max (nm)		
gemessen	230	312	420
Literatur	232	315	423

Tab. 5: Maxima im Elektronenspektrum von Anetholtrithion

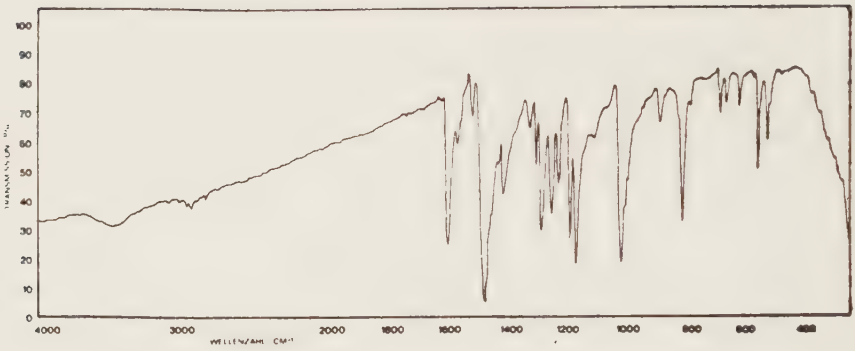


Abb. 13: IR-Spektrum von Anetholtrithion

Im IR-Spektrum des Anetholtrithions tritt im Bereich zwischen 1400 und 1500 cm^{-1} eine starke Bande auf, die einer Trithionringskelett-Schwingung zuzuordnen ist. Weitere ausgeprägte Signale sind im Bereich von 1000-1200 cm^{-1} zu erkennen, die auf eine Thiongruppierung hinweisen. Die CH-Schwingung wird durch die Bande bei 820 cm^{-1} charakterisiert.

Die von Fabian und Meyer[12] aufgenommenen IR-Spektren der Trithionverbindungen zeigen in folgenden Wellenzahl-Intervallen charakteristische Banden: 876 - 1093, 1137 - 1187, 1276 - 1383 und 1508 - 1567 cm^{-1}.

Diese Signale werden hauptsächlich von Trithiongrundgerüst-Schwingungen verursacht. Tabelle 6 zeigt die Ähnlichkeit im Bandenmuster von Anetholtrithion und Substanz II.

---

12) J. Fabian, R. Meyer, J. Chem. Ind. 19, 1962 (1966)

	Absorptionsbanden (cm^{-1}) der	
	Anetholtrithion	Substanz II
CH-Schwingung	810	790
C=C-Schwingung	1020	990
C=S-Schwingung	1180	1160
Trithion-ringskelett-Schwingung	1420	1380

Tab. 6: Vergleich der Absorptionsbanden der IR-Spektren von Anetholtrithion und Substanz II

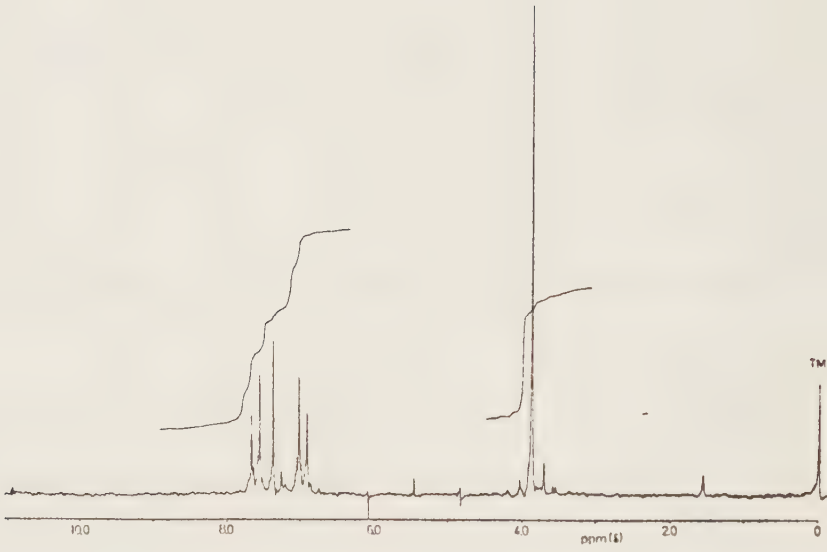


Abb. 14: NMR-Spektrum von Anetholtrithion ($CDCl_3$)

Das ^{1}H-Kernresonanz-Spektrum des Anetholtrithions zeigt bei δ = 3,87 ppm ein scharfes Singulett, das den Methylprotonen der Methoxygruppe zuzuordnen ist. Die aromatischen Protonen erscheinen jeweils als Dublett bei δ = 6,97 und δ = 7,62 ppm. Das Auftreten der aromatischen Protonen bei verschiedenen ppm-Werten beruht auf der unterschiedlichen Abschirmung durch die benachbarten Schwefelatome im Molekül. Ein weiteres Singulett bei δ = 7,37 ppm wird durch das Proton am C-4 verursacht.

Die Übereinstimmung der spektralen Daten von Anetholtrithion mit denen von Substanz II kann als weiterer Beweis dafür betrachtet werden, daß der Substanz II ein Trithiongerüst zugrunde liegt.

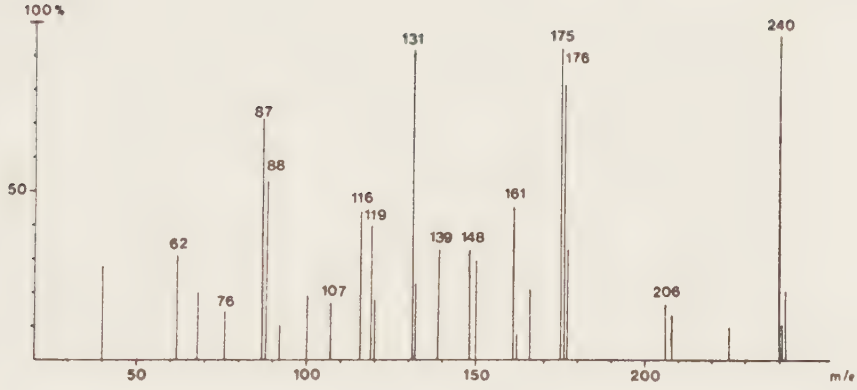
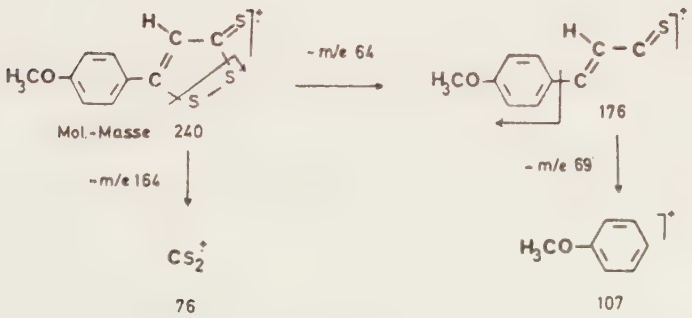


Abb. 15: Massenspektrum von Anetholtrithion

Das Massenspektrum von Anetholtrithion kann dementsprechend interpretiert werden:



VI. Polarographische Untersuchung der Substanz II

Um eine Aussage über die Elektronenverteilung im Molekül machen zu können, wurden polarographische Messungen durchgeführt. Im Polarogramm der Substanz II treten Halbstufenpotentiale auf, die eine starke Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung zeigen.

Nach K. Schwabe und H.J. Baer[13] bilden sich bei Trithionen in den Spannungsbereichen 0,4 - 0,6 V und 0,8 - 1,18 V in den gegebenen Pufferlösungen zwei Halbstufenpotentiale aus, wobei das erste Abscheidungspotential nach L. Jirousek und L. Starke[14] auf eine Reduktion der Disulfidgruppierung der Trithione, das zweite auf die Reduktion des C=C-C=S-Systems hindeutet.

Im Vergleich zu den polarographischen Daten verschiedener Trithione treten bei Substanz II die Halbstufenpotentiale bei positiveren Spannungswerten auf, was auf eine geringere Elektronendichte an den funktionellen Gruppen hinweist. Die polarographischen Daten der Substanz II wurden denen der Modellsubstanz Anetholtrithion gegenübergestellt.

Es wurden Polarogramme im sauren Milieu bei pH 2,6 und 4,6 (McIlvain'sche Pufferlösung) und im alkalischen Milieu (Pufferlösung nach Britton und Robinson) aufgenommen. Im Spannungsbereich zwischen 0 und 0,8 V treten drei Halbstufenpotentiale auf, die mit steigendem pH-Wert zu negativeren Spannungswerten hin verschoben werden. Im alkalischen Milieu zeigen vor allem die Stufen im Bereich oberhalb 1,0 V auch eine Abhängigkeit ihrer Intensität vom pH-Wert. Dies ist auf die Erhöhung der Zersetzungsgeschwindigkeit der Substanz II im alkalischen Milieu zurückzuführen (s. S. 8).

---

13) K. Schwabe und H.J. Baer, Rev. Polarog. 11, 117 (1963)
14) L. Jirousek und L. Starke, Pharmazie, 14, 473 (1959)

Substanz	pH	Halbstufenpotentiale (-V)					
Anethol-trithion	2,6		0,534	0,786			
	4,6		0,600	0,864			
	7,0	0,040	0,596	0,816	1,560	1,672	
	7,9	0,048	0,576	0,824	1,560	1,672	
	8,9	0,064	0,616	0,824	1,560	1,672	
Substanz II	2,6		0,150	0,552			
	4,2		0,312	0,648			
	7,0		0,400	0,608	1,424	1,648	
	7,9	0,448	0,600	0,664	0,960	1,472	1,672
	8,9	0,440	0,600	0,680	1,000	1,464	1,672

Tab. 7: Halbstufenpotentiale von Anetholtrithion und Substanz II in Pufferlösung mit 50 % Äthanol

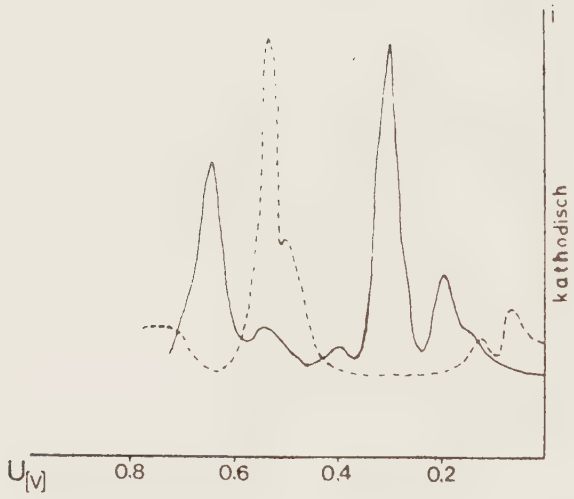


Abb. 16: Polarographische Kurven der Substanz II im sauren Milieu

———— pH 4,6
------- pH 2,6

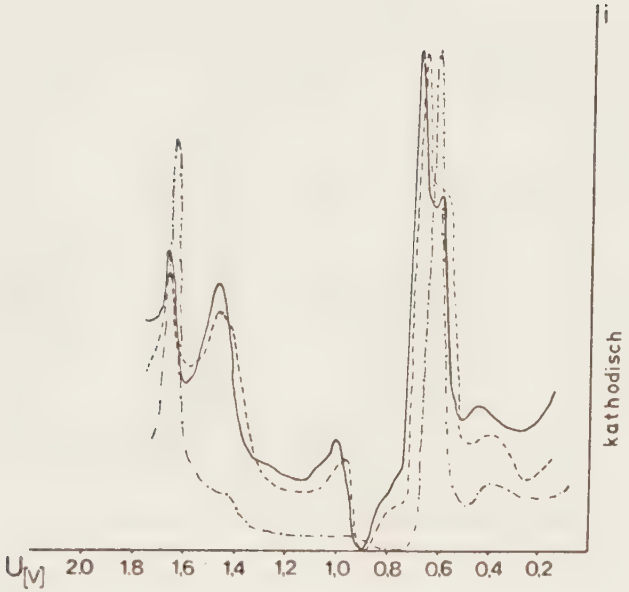


Abb. 17: Polarographische Kurven der Substanz II im alkalischen Milieu

——— pH 8,9
------ pH 7,9
-.-.-. pH 7,0

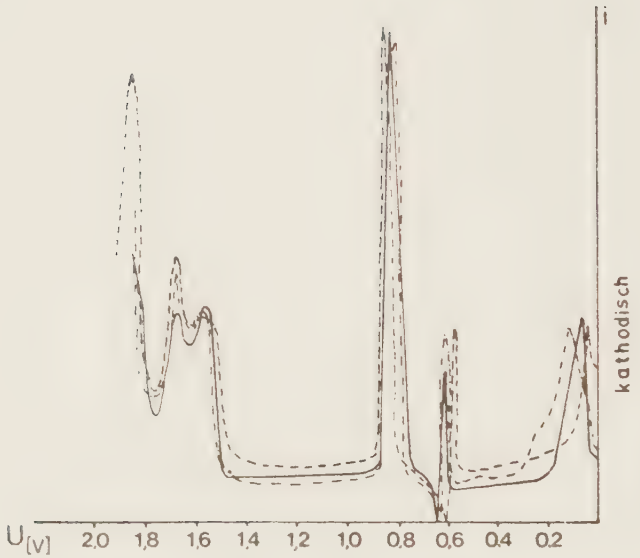


Abb. 18: Polarographische Kurven von Anetholtrithion im alkalischen Milieu

——— pH 8,9
------ pH 7,9
-·-·-· pH 7,0

Die Polarogramme der Substanz II weisen im sauren Milieu hinsichtlich der Anzahl sowie pH-abhängigen Verschiebung der Halbstufenpotentiale große Ähnlichkeit mit den in der Literatur beschriebenen Trithionen[13)] auf. Die Carboxylgruppierung der Substanz II übt jedoch infolge des -I-Effektes einen großen Einfluß auf die Depolarisationsspannung aus. Im Vergleich zu den in 13) untersuchten Trithionen mit +I-Substituenten erhöht die COOH-Gruppe die Reduzierbarkeit der Substanz.

VII. Isolierung der Substanz III

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches aus Chloralhydrat und Natriumsulfid zeigte, daß neben Substanz II, die als 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion identifiziert wurde, eine gelbe Substanz (III) enthalten ist.

Zur Isolierung der Substanz III wurde das Reaktionsgemisch aus äquimolaren Mengen Chloralhydrat und Natriumsulfid nach dem Ansäuren mit Benzol ausgeschüttelt, wobei die Substanzen II und III in die Benzolphase übergingen. Das DC der Benzolphase zeigte die Anwesenheit beider Substanzen. Sie sind identisch mit den Substanzen in Abb. 1, nur wandert in einem Fließmittel mit wenig Methanol III weiter als II.

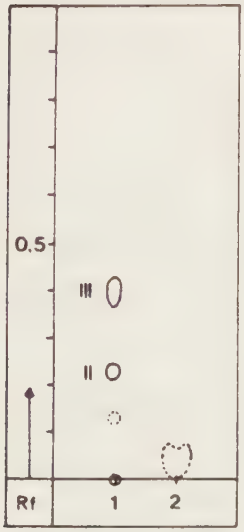


Abb. 19: DC der Benzolphase

Fließmittel: Benzol-Methanol
9,5 + 0,5

Detektion: UV

1 = Benzolphase
2 = wäßrige Phase

Nach Einengen des Lösungsmittels wurde das Gemisch einer säulenchromatographischen Trennung unterworfen. Als Elutionsmittel wurde das Gemisch Benzol-Methanol (9,5 + 0,5) verwendet. Auf der Säule trennte sich eine gelbe Zone vom roten Produkt, das am Start zurückblieb. Das gelbe Eluat enthielt jedoch noch Spuren roten Produktes. Diese konnten durch weitere säulenchromatographische Trennung nicht vollständig beseitigt werden.

Als letzter Schritt der Reinigung wurde eine präparative DC-Trennung durchgeführt. Als Fließmittel diente Benzol-Chloroform-Methanol. Die gelbe Substanz wurde abgetrennt und mit Methanol eluiert.

Das isolierte Produkt ist in Methanol gelb gefärbt. Beim Stehenlassen wird es rotbraun. Eine DC-Untersuchung (Abb. 20) zeigte, daß sich die Substanz III zum Teil in II umwandelt. Ein weiterer Teil zersetzte sich zu einem braunen Produkt, das auf dem DC am Start bleibt.

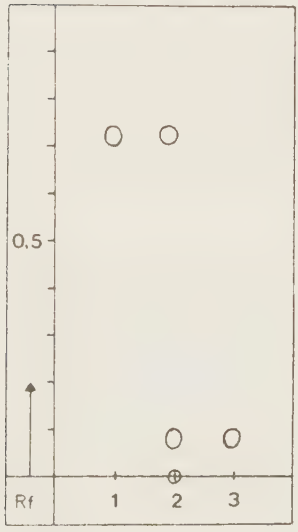


Abb. 20: DC zur Zersetzung der Substanz III

Fließmittel: Benzol-Chloroform-Methanol 6+3+1

Detektion: UV

1 = Substanz III sofort nach dem Isolieren

2 = Substanz III nach 2 Stunden

3 = Substanz II

In anderen Versuchen wurden entwickelte präparative DC-Platten (wie oben beschrieben) im Trockenschrank bei 80° eine Stunde erhitzt. Die vorher gelbe Zone färbte sich rot. Diese wurde mit Äthanol eluiert und UV-spektroskopisch untersucht. Das UV-Spektrum zeigt Übereinstimmung in den Absorptionsbereichen und den Maxima mit dem Spektrum von autentischem II.

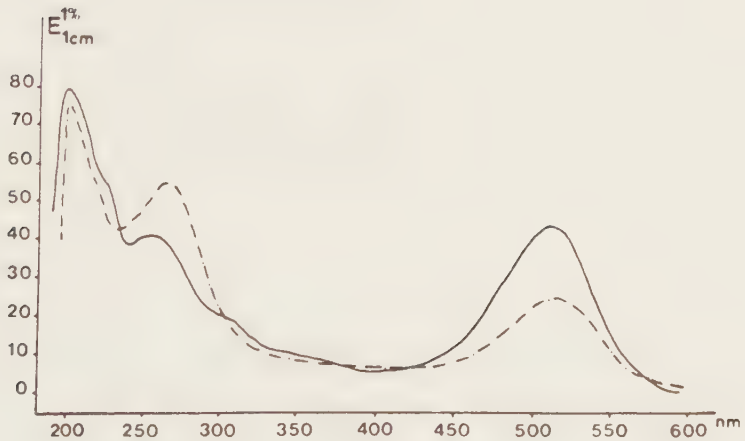


Abb. 21: Elektronenspektren der Substanzen II und III nach dem Erhitzen auf dem DC

———— Substanz II

-·-·-·- Substanz III

Über die Ausbeute an Substanz III sind Angaben wenig sinnvoll, da sich die Substanz beim Verdampfen des Lösungsmittels zersetzt und keine Kristallisation erzielt werden konnte.

Wird die Reaktion aus Chloralhydrat und Natriumsulfid ohne Wasserzusatz durchgeführt, so erhitzt sich die Mischung unter Gasentwicklung. Als Hauptprodukt bildet sich eine braune Substanz, die beim Chromatographieren am Start bleibt; die Substanz II entsteht in sehr geringer Konzentration. Die gelbe Komponente war auf dem DC nicht mehr zu erkennen. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, daß sich die Substanz III unter Hitzeeinwirkung zersetzt.

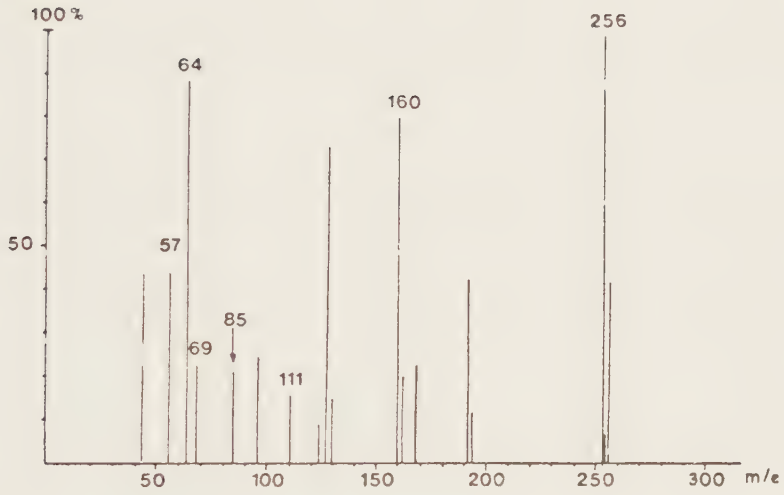


Abb. 22: Massenspektrum der Substanz III

Das Massenspektrum der Substanz III (gemessen bei 50°) zeigt einen Molpeak bei $\frac{m}{e}$ 256. Dies liegt verglichen mit dem Molgewicht der Substanz II um $\frac{m}{e}$ 78 höher, eine Masse, die dem Molgewicht eines CS_2-Moleküls plus 2H-Atome entspricht. Da die Substanz III, wie DC und UV zeigen, sich durch Hitzeeinwirkung in Substanz II umwandelt, kann angenommen werden, daß sich hierbei ein Molekül CS_2 abspaltet.

Zum Nachweis auf CS_2 wurde die Substanz III auf eine auf etwa 80° erhitzte Tüpfelplatte gebracht, 2-3 Tropfen einer Formaldehydlösung und danach 1 Tropfen einer stark alkalischen Plumbitlösung zugesetzt. Es schied sich nach kurzer Zeit ein braun bis schwarzer Niederschlag ab.

Gleichzeitig wurde der Versuch ohne Hitzeeinwirkung durchgeführt. Die Lösung blieb klar.

Dem Nachweis liegt folgender Reaktionsmechanismus zugrunde: CS_2 setzt sich mit Alkalihydroxid zum Trithiocarbonat um.

$$3\ CS_2 + 6\ KOH \longrightarrow 2\ K_2CS_3 + K_2CO_3 + 3\ H_2O$$

Das entstehende Trithiocarbonat reagiert mit Schwermetallsalzen unter Bildung unlöslicher, meist farbiger Salze, welche unter Sulfidbildung aufgespalten werden. Der Zusatz von Formaldehyd beschleunigt die Bleisulfidbildung, so daß auch bei Anwesenheit von sehr geringer CS_2-Menge der Nachweis positiv ausfällt. Die Erfassungsgrenze liegt bei 3,5 ug CS_2.

Ein weiterer Nachweis für Schwefelkohlenstoff wurde mit Hilfe der Gaschromatographie erbracht, dabei wurde eine benzolische Lösung der Substanz III unbekannter Konzentration verwendet. Als Vergleich diente Schwefelkohlenstoff mit einer Konzentration von 5×10^{-7} ml/ml Benzol. Bei einer Detektortemperatur von 100° konnte die Abspaltung von Schwefelkohlenstoff aus der Substanz III nicht erzielt werden, der CS_2-Peak bei der Retentionszeit bei 0,45 Min. blieb aus. Durch Wassereinwirkung auf die Substanzlösung und Erhöhung der Detektortemperatur auf 250° wurde ein Peak bei der angegebenen Retentionszeit beobachtet (C).

In einem weiteren Versuch wurde Kieselgel der Substanzlösung zugesetzt, um die Reaktionsbedingungen denen auf einer DC-Kieselgelplatte anzugleichen. Dies ergab eine Intensitätserhöhung des CS_2-Peaks im Gaschromatogramm. Substanz III ist also bei Normalbedingungen gaschromatographisch nicht zersetzbar. Eindeutig wurde Schwefelkohlenstoff aus dem mit Benzol extrahierten Reaktionsgemisch aus Chloralhydrat und Natriumsulfid im Gaschromatogramm nachgewiesen. Als weitere Inhaltsstoffe der Benzolphase wurden Chloroform und Chloralhydrat bestätigt. Die hohe Intensität des Chloroformpeaks zeigte, daß die Umsetzung von Chloralhydrat mit Natriumsulfid zum größten Teil über die Spaltung des Chloralhydrats in Chloroform und Formiat abläuft.

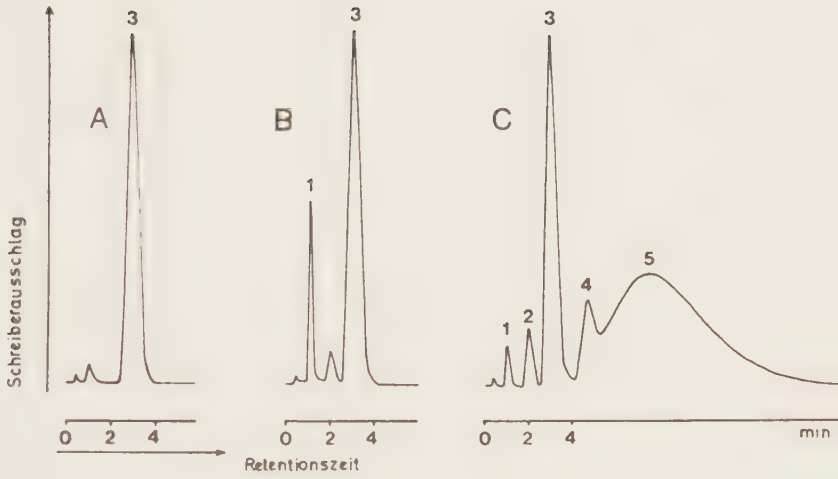


Abb. 23: Gaschromatogramme zum Nachweis des Schwefelkohlenstoffs im Reaktionsgemisch

A = Benzol
B = Benzol + CS_2
C = das mit Benzol extrahierte Reaktionsgemisch aus Chloralhydrat und Natriumsulfid

1 = Schwefelkohlenstoff
2 = unbekannt
3 = Benzol
4 = Chloroform
5 = Chloralhydrat

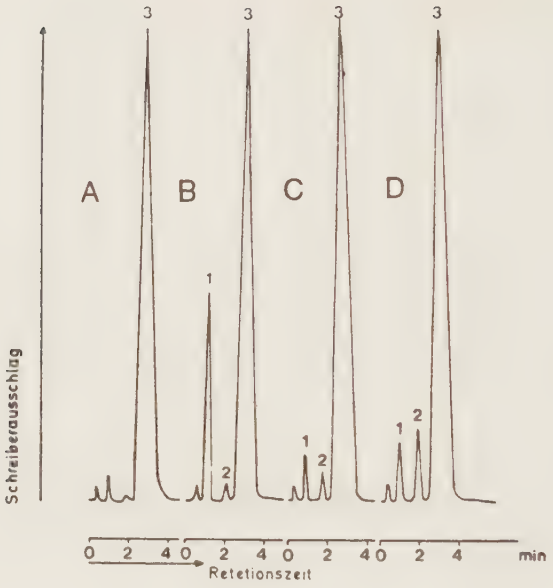


Abb. 24: Gaschromatogramme zum Nachweis des aus Substanz III abgespaltenen Schwefelkohlenstoffes

A = Benzol
B = Benzol + CS_2
C = Substanz III nach Wasserzusatz
D = Substanz III nach Kieselgelzusatz

1 = Schwefelkohlenstoff
2 = unbekannt
3 = Benzol

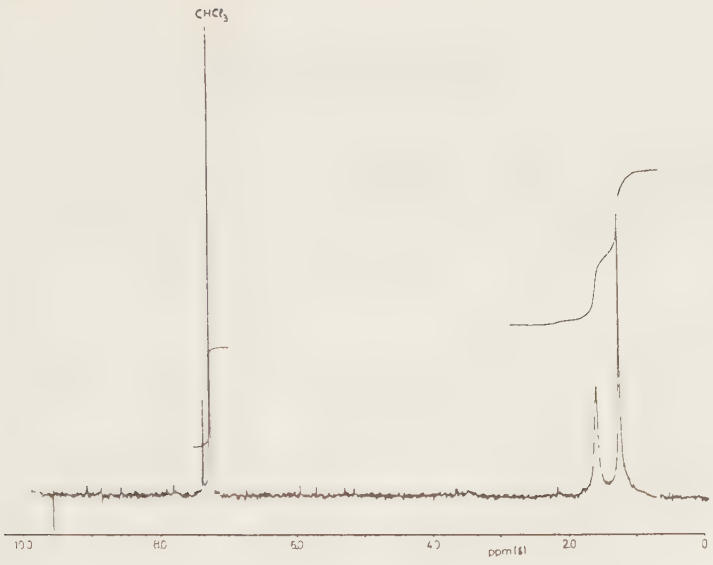


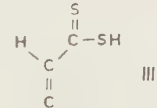
Abb. 25: NMR-Spektrum der Substanz III ($CDCl_3$)

Das NMR-Spektrum zeigt ein Signal bei 1,38 ppm, das zwei Protonen zweier gleichwertiger SH-Gruppen zuzuordnen ist, und ein Signal bei 7,34 ppm, das von einer CH-Gruppe verursacht wird.

Im Vergleich zum CH-Signal im NMR-Spektrum von Substanz II (s.S. 17) erscheint bei Substanz III der Resonanzpeak des entsprechenden Protons bei höherer Feldstärke.

Bei Substanz II liegt infolge des aromatischen Charakters und der deshalb sich über das ganze Molekül erstreckenden Elektronenzirkulation eine verstärkte Entschirmung des H-Protons vor. Die Verschiebung bei Substanz III um etwa 3 ppm nach höherem Feld ist Hinweis dafür, daß es sich bei diesem CH-Proton um ein olefinisches Proton handelt.

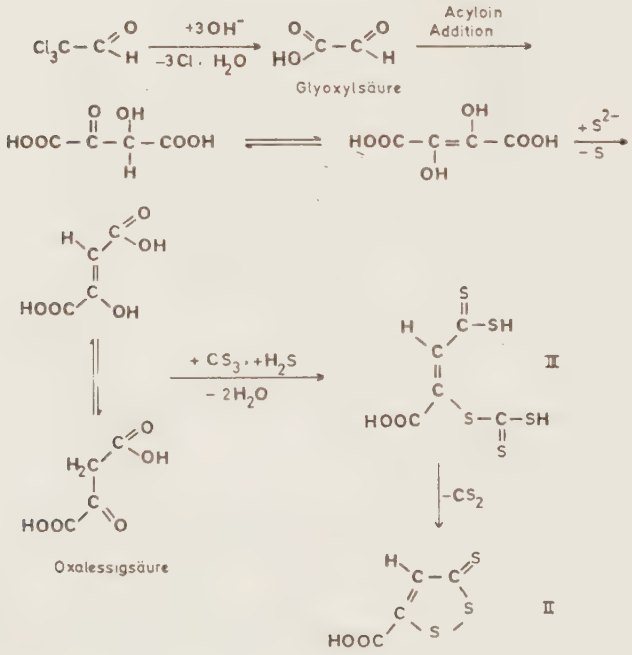
Die Auswertung des NMR-Spektrums zusammen mit den Daten des Massenspektrums und des UV-Spektrums läßt die Folgerung zu, daß es sich bei der Substanz III um eine offenkettige Verbindung als Vorstufe zu II mit folgender Struktur handelt:



III

VIII. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Auf Grund aller bisherigen Ergebnisse ist Substanz II 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion.
Für den Ablauf der Reaktion ist folgender Mechanismus denkbar:



Im ersten Reaktionsschritt kann ein Austausch der Chloratome im Chloralhydrat gegen Hydroxylgruppen erfolgen. Nach Wasserabspaltung entsteht Glyoxylsäure, die eventuell über eine sulfidkatalysierte Acyloinaddition zur 2-Keto-3-hydroxy-bernsteinsäure bzw. ihre tautomere Form, die Dihydroxyfumarsäure, reagieren könnte. Reduktion durch Sulfid könnte zur Oxalessigsäure bzw. ihrer Enolform führen. Die Thionierung des Moleküls erfolgt durch weitere Sulfideinwirkung, wobei wahrscheinlich als Zwischenprodukt Substanz III auftritt.

Unter Abspaltung von Schwefelkohlenstoff könnte die Verbindung zum Trithion reagieren.
Das Umsetzungsgemisch aus Chloralhydrat und Natriumsulfid wurde auf Zwischenprodukte geprüft, die nach dem beschriebenen Reaktionsmechanismus auftreten sollten. Im Dünnschichtchromatogramm konnten jedoch weder Glyoxylsäure noch Oxalessigsäure nachgewiesen werden.

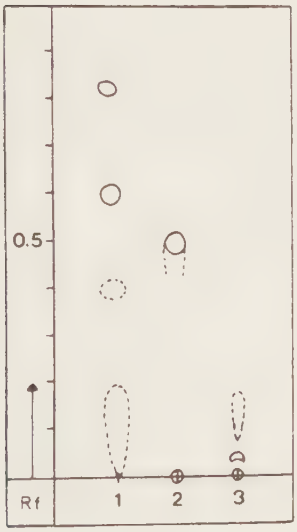


Abb. 26: DC des Reaktionsgemisches

1 = Reaktionsgemisch
2 = Glyoxylsäure
3 = Oxalessigsäure

Fließmittel:

Benzol + Methanol 1 + 1

Detektion: UV

In einer weiteren Versuchsreihe wurden Glyoxylsäure und Natriumsulfid in äquimolaren Mengen zur Reaktion gebracht. Das Umsetzungsgemisch färbte sich schwach gelb und entwickelte einen fischartigen Geruch. Das DC der Lösung zeigte im UV verschiedene Flecke, jedoch wies keine dieser Zonen eine Färbung auf. Von den entstandenen Verbindungen war keine mit Substanz II identisch. Auch der Zusatz von elementarem Schwefel in verschiedenen Konzentrationen erbrachte nicht das erwartete Reaktionsprodukt. Auf dem DC trat lediglich zusätzlich zu den erwähnten Flecken der Schwefelfleck auf.

Beim Alkalisieren einer Glyoxylsäurelösung mit Natronlauge färbte sich das Gemisch intensiv gelb. Unter Entwicklung eines übelriechenden Gases fiel ein blaßgelber Niederschlag aus. Nach Ansäuern der Lösung wurde durch Ausschütteln mit Äther eine gelbe Substanz gewonnen, die sich dünnschichtchromatographisch als nicht einheitlich erwies.

Das Erhitzen der gelbgefärbten alkalischen Lösung eine Stunde auf 80° führte zu einer Farbvertiefung nach rotbraun; bei längerem Erhitzen konnte keine Änderung festgestellt werden.

Eine sofortige Rotbraunfärbung der Glyoxylsäurelösung erfolgt, wenn man den Reaktionsansatz mit der dreifachen molaren Menge an Natriumsulfid vornimmt. Beim Ansäuern und Ausschütteln mit Äther färbt sich die organische Phase gelb. Die DC-Untersuchung dieser Phase zeigte, daß ein Substanzgemisch aus einer gelben und drei weiteren Verbindungen vorliegt. Im Elektronenspektrum ist ein Maximum bei 340 nm zu erkennen.

Entsprechende Versuche wurden mit Glykolaldehyd und Oxalessigsäure sowie mit Trichloressigsäure und Dichloräthanol durchgeführt. Bei keinem der Versuche trat eine Rotfärbung auf. Die Reaktionsansätze färbten sich in jedem Fall gelb. Zusatz von Schwefel oder Erhitzen sowie Variation des pH-Wertes bewirkten keine Farbänderung. In den Elektronenspektren dieser Lösungen traten keine Maxima in dem für Trithione charakteristischen Bereich zwischen 500 und 250 nm auf.

Der Reaktionsverlauf über eine "Sulfid-katalysierte Acyloinaddition" wurde am Beispiel der Benzoinaddition nachgeprüft. Dazu wurde Benzaldehyd statt mit Kaliumcyanid mit Kaliumsulfid in Äthanol 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Äther ausgeschüttelt und die Äther- sowie die wässrige Phase dc untersucht. Eine Umsetzung zu Benzoin konnte nicht nachgewiesen werden. Weder Änderung der Reaktionsbedingungen, wie Temperaturerhöhung und Erhöhung der Reaktionszeit, noch Lösungsmittelwechsel führte zum vermuteten Reaktionsprodukt.

IX. Zusammenfassung

Es wurde die Farbreaktion von Chloralhydrat mit Natriumsulfid, die das Europäische Arzneibuch als Identitätsreaktion für Chloralhydrat anführt, untersucht.
Die Reaktion wird in der Weise durchgeführt, daß man ein wäßrige Chloralhydratlösung mit einer äquimolaren Menge Natriumsulfidlösung versetzt. Das alkalisch reagierende Reaktionsgemisch färbt sich dabei weinrot.

Die für die Rotfärbung verantwortliche Verbindung wurde durch Ansäuern und Ausschütteln des Reaktionsgemisches mit Petroläther isoliert. Als weitere Umsetzungsprodukte wurden elementarer Schwefel, Schwefelkohlenstoff und eine gelbe Substanz nachgewiesen. Alle vier Substanzen entstehen in sehr geringen Mengen; der Farbbildung kommt also lediglich die Bedeutung einer Nebenreaktion zu. Der Hauptweg des Chloralhydratabbaus im alkalischen Milieu, auch in Gegenwart von Sulfiden, führt zu Formiat und Chloroform.

Die isolierte rote Substanz wurde UV-, IR-, NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch untersucht. Mit Hilfe dieser Meßergebnisse sowie der Elementaranalyse wurde die Verbindung als 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion identifiziert.

Um das Trithiongrundgerüst der isolierten Substanz weiter zu bestätigen, wurde Anetholtrithion als Modellsubstanz untersucht. Die UV- und IR-Spektren bestätigen die Aussagekraft der für Trithione charakteristischen Absorptionsbanden. Auch wies die rote Substanz übereinstimmendes chemisches Verhalten mit den sonstigen Eigenschaften der Verbindungsklasse der Trithione auf. So bildete sie Additionsverbindungen mit Metallsalzen, zersetzte Wasserstoffperoxid, reduzierte Kaliumpermanganat, zersetzte sich in alkalischer Lösung und war gegen konzentrierte Säuren recht stabil.

Versuche, 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion zu synthetisieren, führten zu keinen einheitlichen Produkten.

Als weiteres Produkt wurde eine gelbe Substanz isoliert, die sich beim Erhitzen in die rote Substanz unter CS_2-Abspaltung umwandelt. Die gelbe Substanz fällt in sehr geringer Menge an und ist chemisch sehr labil. Nach dem NMR-Spektrum könnte es sich um eine ringoffene Vorstufe für 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion handeln. Als Reaktionsmechanismus wurde der Weg über Glyoxylsäure und Oxalessigsäure als Zwischenprodukte diskutiert. Ein Beweis dieses Reaktionsverlaufes konnte aber nicht erbracht werden.

X. Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmelzpunkt-mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Dünnschichtchromatographie

Verwendet wurden:
Glasplatten Kieselgel F 254 "Merck".

UV-Spektrophotometrie

Die Aufnahme der Spektren erfolgten mit einem Gerät der Firma Beckman DB in Quarzküvetten.

IR-Spektroskopie

Die Aufnahmen erfolgten mit einem Gerät der Firma Beckman Acculab 2 als KBr-Pressling.

NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian A - 80 - Gerät aufgenommen. Als Referenzsignal diente Tetramethylsilan.

Elementaranalyse

Die Elementaranalyse wurde im Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden mit einem Varian Gerät CH 7 aufgenommen.

Identitätsprüfung von Chloralhydrat nach dem Ph.Eur.

Prüflösung: 2,5 g Substanz werden in Wasser zu 25 ml gelöst.

Natriumsulfidlösung: 12 g Natriumsulfid R werden in 45 ml einer Mischung von 10 ml Wasser und 29 ml Glycerin R gelöst. Die Lösung wird mit der gleichen Mischung zu 100 ml verdünnt.

Die Prüflösung wird mit einigen Millilitern Natriumsulfidlösung versetzt. Es entsteht eine Gelbfärbung, die schnell nach rot umschlägt. Beim Stehenlassen kann sich ein roter Niederschlag bilden.

Überprüfung der von U. Pindur[x)] gemachten Angaben über die Nachweisreaktion des Chloralhydrats mit Natriumsulfid

Aus dem Reaktionsansatz mit Natriumsulfid und Chloralhydrat in äquimolaren Mengen wurde eine Polyamid-säulenchromatographische Trennung vorgenommen; als Fließmittel diente die Mischung n-Butanol-Methanol-OH (10+30+1). Die Trennung blieb erfolglos, da sich das Reaktionsprodukt unter Braunfärbung sichtbar zersetzte. Beim Wechsel vom angegebenen Fließmittelgemisch zu reinem Methanol konnten mit extrem kurzer Säule einige Milliliter aufgefangen werden.
Beim Versuch einer präparativen Trennung dieses isolierten Produktes auf Kieselgel, wie sie U. Pindur durchgeführt hat, zersetzte sich die Substanz.
Von dem gewonnenen Säuleneluat wurde ein Elektronenspektrum aufgenommen. Das Spektrum weist foldene Maxima auf:
519, 300 (Schultermaximum), 225 nm.

---

x) Persönliche Mitteilung aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

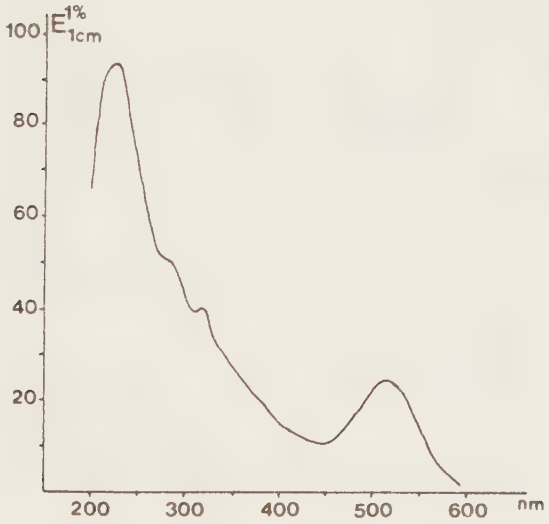


Abb. 27: Elektronenspektrum des Säuleneluats

Isolierung der Substanz II

Chloralhydrat: Mol.-Masse 165,4
Natriumsulfid: Mol.-Masse 78

0,03 Mol (5 g) Chloralhydrat wurden in 20 ml Wasser gelöst und mit 23 ml einer 10 %igen Lösung von Natriumsulfid (entspricht 0,03 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich rot und es schied sich ein orangegelber Niederschlag ab.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Schwefelkohlenstoff ausgeschüttelt. Nach Abtrennung und Trocknung der Schwefelkohlenstoffphase fielen in der Kälte gelbe Schwefelkristalle aus. Schmelzpunkt 119°.

Die wäßrige Phase wurde mit 5 ml 2 N-Salzsäure angesäuert, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Anschließend wurde mit heißem Petroläther 50 - 70° extrahiert. Die Petrolätherphase färbte sich orangerot. Nach dem Trocknen und Einengen des Extraktionsmittels kristallisierte nach mehreren Tagen unter Kühlung eine rotbraune Substanz II aus. Schmelzpunkt 117 - 119°.

Die Ausbeute an Substanz II betrug 7 mg, 0,15 % d. Th., an Schwefel 10 mg.

Die Elementaranalyse lieferte folgende Werte für die Substanz II:

$C_4H_2O_2S_3$ (Mol.-Masse 178)

Ber.:	C 27,00	H 1,70	S 53,00	O 18,60
Gef.:	C 28,05	H 1,29	S 52,01	O 17,91

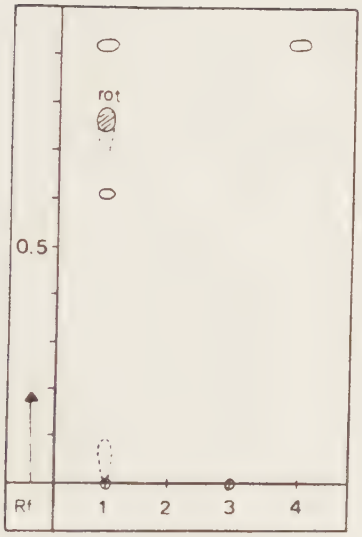


Abb. 28: Schematisches DC des Reaktionsgemisches aus Chloralhydrat und Natriumsulfid.

Fließmittel:

Benzol-Chloroform-Methanol
40 + 20 + 40

1 = Reaktionsgemisch
2 = Chloralhydrat
3 = Natriumsulfid
4 = Schwefel

Untersuchung der Substanz II

Behandlung der Substanz II mit Säuren

Drei Ansätze mit je 2 mg Substanz II wurden mit

5 ml konz. Salzsäure bzw.
5 ml konz. Schwefelsäure bzw.
5 ml verd. Essigsäure versetzt.

Alle drei Lösungen färbten sich gelb. Nach Zusatz von Natronlauge schlug die Farbe nach rot um.

UV-Spektroskopische Untersuchung der Substanz II in Äthanol

1 mg Substanz II wurden in 100 ml Äthanol 96 % gelöst und gemessen.

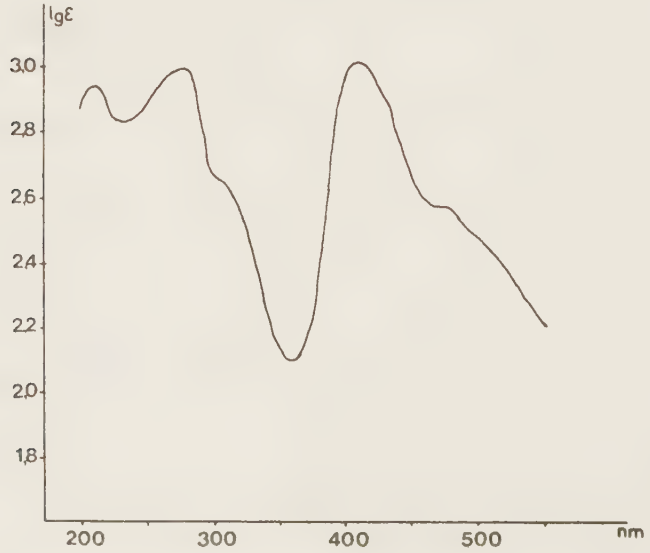


Abb. 29: Elektronenspektrum der Substanz II in Äthanol 96 %

Die folgende Tabelle gibt die Absorptionsbereiche sowie die Verschiebung der Bandenlage beim Wechsel von Cyclohexan zum Äthanol 96 % wieder.

Lösungsmittel	Bandenbezeichnung	Absorptionsbereich für Maxima (nm)	Verschiebung
Cyclohexan	1	235	25 (hypsochrom)
Äthanol 96 %		210	
Cyclohexan	2	280	2 (hypsochrom)
Äthanol 96 %		278	
Cyclohexan	3	310	10 (hypsochrom)
Äthanol 96 %		300	
Cyclohexan	4	455	45 (hypsochrom)
Äthanol 96 %		410	

Versuch der Synthese von 5-Carboxy-1,2-dithiol-3-thion

A) 25 ml Diäthylfumarat und 7,5 g Schwefel wurden bei 200° zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch färbte sich braun. Bei der Destillation ging ein gelbes, übelriechendes Öl über, das sich dünnschichtchromatographisch als nicht einheitlich erwies. Dies wurde mit Phosphorpentasulfid in Piperidin gekocht. Nach Abgießen von der verkrusteten Masse wurde das Reaktionsgemisch mit acetonischer Quecksilber(II)-chlorid-Lösung behandelt, wobei ein braungelber Niederschlag entstand. Dieser wurde in Salzsäure suspendiert und mit wäßrigem Schwefelwasserstoff zerlegt.
Das beim Ausschütteln der wäßrigen Lösung in die Ätherphase übergegangene braungefärbte Reaktionsprodukt wurde dünnschichtchromatographisch untersucht. Bei Anwesenheit von 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thion hätte ein roter Fleck auftreten müssen. Bei der gewonnenen Substanz war nur ein braungefärbter Fleck zu sehen. Demnach war das 5-Carbäthoxy-1,2-dithiol-3-thion nicht entstanden.

B) 10 g Diäthylfumarat, 3 g Schwefel und 3 g Phosphorpentasulfid wurden in 25 g Xylol als Lösungsmittel 2 Stunden lang bei 150° unter Rückfluß erhitzt. Es wurde eine stürmische Reaktion unter Gasentwicklung beobachtet.
Das Reaktionsgemisch färbte sich rotbraun. DC siehe Abb.30.

Abb. 30: Schematisches DC des rotbraunen Reaktionsgemischs

1 = Reaktionsgemisch
2 = Diäthylfumarat
3 = Schwefel

Fließmittel:

n-Butanol + Methanol + 2N-NaOH
5 + 10 + 0,5

Detektion: UV

Das Reaktionsgemisch wurde über eine neutrale Aluminiumoxidsäule getrennt. Als Elutionsmittel diente das Benzol-Methanol-Gemisch 85 + 15. Beim Entwickeln des Chromatogramms verblieb am Start eine schokoladenbraune Zone, darunter bildete sich eine breite orangerote, die sich während des Elutionsprozesses über die gesamte Säule verteilte, während an der Front eine violette Zone vorauslief.
Das Eluat der mittleren Zone war weinrot gefärbt. Dies wurde mehrmals über eine Aluminiumoxidsäule gereinigt. Nach Abdampfen des Eluats kristallisierte aus n-Hexan in der Kälte nach mehreren Tagen eine rotbraune Substanz vom Schmelzpunkt 63-65° aus.

Die Ausbeute betrug 27 mg.

$C_8H_{12}O_4S$ (Mol.-Masse 204)

Ber.: C 48,05 H 5,88 O 31,37 S 15,68
Gef.: C 48,75 H 5,01 O 29,60 S 16,64

Gewinnung der Modellsubstanz

Das in dem Arzneifertigmittel Felviten ® enthaltene Anetholtrithion [5-(p-Methoxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thion] wurde durch Ausschütteln der gepulverten Felviten-Dragees mit Petroläther gewonnen. Nach Trocknen der Petrolätherphase kristallisierte eine orange Substanz sofort aus.
Schmelzpunkt: 108° (Lit. 111°)
Die Reinheit der Substanz wurde dünnschichtchromatographisch bestätigt.

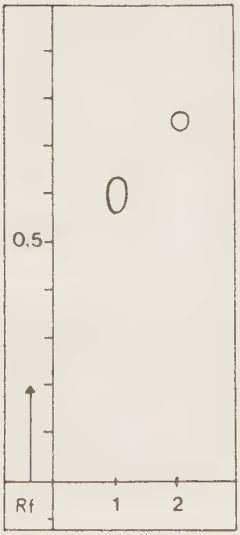


Abb. 31: Schematisches DC des Anetholtrithions

1 = Anetholtrithion
2 = Substanz II

Fließmittel: Methanol
Detektion: UV

Umsetzung von Benzaldehyd mit Kaliumsulfid

3,3 g frisch destillierter Benzaldehyd (0,03 Mol), 12 ml Äthanol und eine Lösung von 0,7 g Kaliumsulfid in 1,5 ml Wasser werden 10 Minuten lang in siedendem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Man läßt 5 Minuten abkühlen, wobei das Gemisch erstarren sollte und gibt 10 ml Wasser hinzu. Da es auch nach langem Stehen nicht fest wurde, wurde die rotbraune Flüssigkeit ausgeäthert. Die wässrige und die Äther-Phase wurden chromatographiert. Als Vergleich wurde Benzoin aufgetragen.

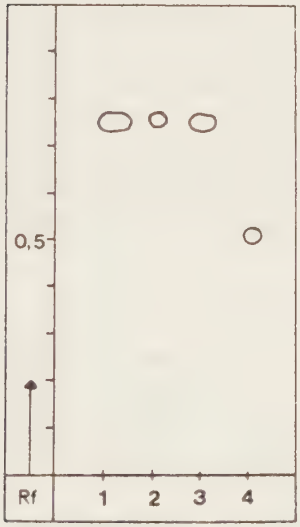


Abb. 32: Schematisches DC des Umsetzungsproduktes aus Benzaldehyd und Kaliumsulfid

1 = Ätherphase
2 = wäßrige Phase
3 = Benzaldehyd
4 = Benzoin

Fließmittel: Chloroform + Äther
2 + 1

Detektion: UV

Die DC-Untersuchung ergab, daß bei der Reaktion das Benzoin nicht entstanden ist.

Die Reaktion wurde mit Xylol als Lösungsmittel und bei einer Temperatur von 130° wiederholt. In einem weiteren Versuch wurde die Kaliumsulfidkonzentration auf die doppelte Menge erhöht. Es konnte weder im ersten noch im zweiten Versuch das Benzoin dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

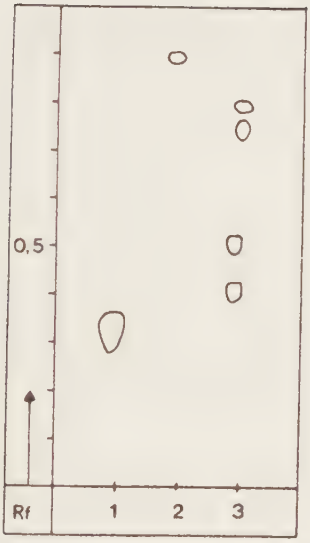
Umsetzung der Glyoxylsäure mit Natriumsulfid

a) Glyoxylsäure und Natriumsulfid in gleichen molaren Mengen

0,01 Mol Glyoxylsäure (0,74 g) wurden in 20 ml Wasser gelöst und mit 0,01 Mol Natriumsulfid (0,78 g) versetzt. Die Lösung färbte sich gelb. Nach längerem Stehen konnte keine Farbänderung beobachtet werden. Auch nach Erhitzen auf 80° blieb die Färbung unverändert. Der Zusatz von 2N-Natronlauge führte zu einer intensiven Gelbfärbung der Lösung. Durch Erhitzen (1 Std., 80°) erfolgte eine Farbvertiefung nach rotbraun. Nach Ansäuern wurde mit Äther eine gelbe Substanz ausgeschüttelt, die sich dünnschichtchromatographisch als nicht einheitlich erwies. In einer weiteren Versuchsreihe wurde elementarer Schwefel zu der Glyoxylsäure-Natriumsulfid-Lösung zugesetzt. Auch nach Erhitzen des Gemisches konnte dünnschichtchromatographisch das erwünschte rote Produkt nicht nachgewiesen werden. Nach Alkalisieren der Lösung trat lediglich eine Braunfärbung auf.

b) Glyoxylsäure mit der dreifachen molaren Menge Natriumsulfid

0,01 Mol Glyoxylsäure (0,74 g) in 20 ml Wasser wurden mit 0,03 Mol Natriumsulfid (2,34 g) versetzt. Die Lösung färbte sich sofort rotbraun. Nach Ansäuern mit 2N-Salzsäure wurde mit Äther ausgeschüttelt, wobei sich die organische Phase gelb färbte. Die DC-Untersuchung der ätherischen Lösung zeigte, daß ein Gemisch aus einer gelben und drei weiteren Verbindungen entstanden ist.



1 = Glyoxylsäure
2 = Substanz II
3 = Glyoxylsäure + Na_2S+NaOH

Fließmittel:

Methanol + Wasser 4 + 1

Detektion: UV

Abb. 33: Schematisches DC des Umsetzungsproduktes aus Glyoxylsäure und Natriumsulfid im alkalischen Milieu

Polarographische Untersuchung der Substanz II

Die polarographischen Kurven wurden an einem Polarecord E 506 der Firma Metrohm registriert. Als Leitelektrolyt wurde McIlvainsche-Pufferlösung mit 50 % Äthanol verwendet.

Depolarisator:

- Art: Substanz II, Anetholtrithion
- Konzentration : 10^{-5} mol

Grundelektrolyt: 0,2M-Na_2HPO_4 + 0,1M-Citronsäure +
Tylose MH 300, 0,5 %ig
Verfahren: Pulspolarographie
Arbeitselektrode: Tropfende Quecksilberelektrode
Bezugselektrode: Ag / AgCl / KCl sat.
Hilfselektrode: Ag / AgCl / KCl sat.
Entlüftung: 7 min mit N_2 99,99 %
Startpotential: 0,0V
Spannungsbereich: -1,5V
Tropfzeit: 0,6 Sek.
Stromempfindlichkeit: 1,5 x 10^{-8} A/mm
Papiervorschub: 0,25 mm/Sek.
Puffer nach McIlvaine:
Lösungen: 0,2M-Na_2HPO_4 (1 Teil 1M-H_3PO_4, 2 Teile 1M-NaOH
2 Teile Wasser)
0,1M-Citronensäure (21 g Monohydrat/l)

Puffer nach Britton und Robinson:
Grundlösung: 0,04M-Essigsäure
0,04M-Phosphorsäure
0,04M-Borsäure
Zu 100 ml dieser Lösung wird 0,2M-Natronlaugelösung zugesetzt.

pH-Wert des Puffers:

2,6 : 2,18 ml 0,2M-Na_2HPO_4-Lösung + 17,82 ml 0,2M-Citronensäurelösung

4,6 : 9,35 ml 0,2M-Na_2HPO_4-Lösung + 10,65 ml 0,2M-Citronensäurelösung

7,0 : 100 ml Grundlösung nach Britton u. Robinson + 52,5 ml 0,2M-NaOH-Lösung

7,9 : 100 ml Grundlösung + 60,0 ml 0,2M-NaOH-Lösung

8,9 : 100 ml Grundlösung + 67,5 ml 0,2M-NaOH-Lösung

1,78 mg Substanz II bzw. 2,40 mg Anetholtrithion wurden in 10 ml Äthanol 99 % gelöst, nach Zusatz von 10 ml Pufferlösung wurden die polarographischen Kurven aufgenommen. Vor jeder Aufnahme der Kurven wurde der Sauerstoff durch 7 Minuten langes Einleiten eines Stickstoffstroms entfernt.

Isolierung der Substanz III

0,03 Mol (5 g) Chloralhydrat wurden in 20 ml Wasser gelöst und mit 23 ml einer 10 %igen Lösung von Natriumsulfid versetzt. Das rote Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml 2N-Salzsäure angesäuert, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Das Gemisch wurde mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Abtrennen und Einengen der organischen Phase wurde diese auf eine mit Kieselgel (0,2-0,5 mm) bepackte Säule aufgetragen. Als Elutionsmittel diente eine Mischung aus Benzol und Methanol (9,5 + 0,5). Auf der Säule trennte sich eine gelbe Zone vom roten Produkt, das am Start zurückblieb. Das gelbe Eluat enthielt noch Spuren roten Produktes. Die quantitative Trennung des gelben vom roten Produkt erfolgte mit Hilfe der präparativen DC. Als Fließmittel wurde das Gemisch Benzol-Chloroform-Methanol (6+3+2) verwendet.

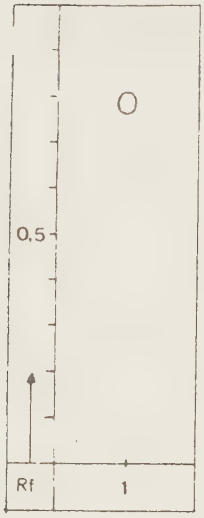


Abb. 34: Schematisches DC des gelben Produktes sofort nach dem Isolieren

Fließmittel: Benzol-Chloroform-Methanol 6 + 3 + 1

Detektion: UV

Gaschromatographische Untersuchung der Substanz III

Gaschromatograph Hewlett-Packard 5713 (mit Elektroneneinfang-Detektor)
Glassäule 60 cm lang, 3 mm i.D., gefüllt mit 20 % Polyethylenglykol auf Kieselgur Merck, 0,2 - 0,3 mm
Trägergas: Argon-Methan, 95 + 5, 25 ml/min
Temperaturen: Injektor (mit Glaseinsatz): 100°
Säule: 70°
Detektor: 150°
Verstärkung: x 128
Probenvolumen: 2 ul

L e b e n s l a u f

Am 19. April wurde ich, Najiba EL-AMRI, als Tochter des Kaufmanns Abdeljalil El-Amri und seiner Frau Fetouma, geb. El-Amri, in Rabat/Marokko geboren.

Von Oktober 1958 bis Juni 1963 besuchte ich die Grundschule in Rabat; ab Oktober 1963 das Gymnasium, an dem ich die Reifeprüfung im Juni 1970 ablegte.

Ab Dezember 1970 bis März 1971 belegte ich einen Sprachkurs am Goethe-Institut in Degendorf. Danach wechselte ich in das Studienkolleg/Heidelberg, an dem ich im Februar 1972 die Aufnahmeprüfung an der Universität bestand.

Nach einem Semester Chemie (SS 72) an der Universität Tübingen folgte das Pharmaziestudium WS 72/73 bis März 1976 an derselben Universität. Im April des gleichen Jahres trat ich als Praktikantin in die Schiller-Apotheke Horb ein und bestand im Frühjahr 1977 das Pharmazeutische Staatsexamen.

Im Oktober 1976 begann ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff mit der Dissertation "Identitätsprüfung von Chloralhydrat nach der Europäischen Pharmakopöe", die ich im April 1979 abschloß.

Ab Januar 1977 bin ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Pharmazeutischen Institut Tübingen tätig.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Professor Dr. H. Auterhoff waren die Herren Professoren und Dozenten:

E. Graf, K.-A. Kovar (Pharmazie)
E. Reinhard (Pharmakognosie)
H.P.T. Ammon (Pharmakologie)
E. Müller, W. Rüdorff (Chemie)
R.E. Bader (Hygiene)
H. Krüger (Physik)

difo druck
laubanger 15
8600 bamberg
tel.: 0951/64321